ADENOSINE A3 ANTAGONIST

Publication number: JP11158073 (A)
Publication date: 1999-06-15

Inventor(s): SUGIURA YOSHIHIRO; MIWATARI SEUI; KIMURA HIROYUKI; KANZAKI NAOYUKI

4

Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +

Classification:

international: A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53; A61K31/535; A61P11/00; A61P11/06;

A61P17/00; A61P17/04; A61P17/06; A61P29/00; A61P9/00; A61P9/10; C07D251/18; C07D251/50; C07D251/70; C07D403/04; A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53; A61K31/535; A61P11/00; A61P17/00; A61P29/00; A61P9/00; C07D251/00; C07D403/00; (IPC1-7); A61K31/00; A61K31/505; A61K31/53;

A61K31/535; C07D251/18; C07D251/50; C07D251/70; C07D403/04

- European:

Application number: JP19980270755 19980925

Priority number(s): JP19980270755 19980925; JP19970262525 19970926

Abstract of JP 11158873 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject antagonist which shows excellent adenosine A3 antagonistic activity or the like and is useful as a prophylactic and therapeutic agent for ishemic diseases such as cerebral infarction and myocardial infarction by including a specific monocyclic nitrogen-containing heterocyclic compound thereto. SOLUTION: The objective antagonist is obtained by including a 5-8 membered monocyclic nitrogencontaining heterocyclic compound, preferably a 6 membered ring compound (e.g. pyrimidine, triazine or the like), which is substituted with a (substituted) amino group preferably a group of the formula [R<1> and R<2> are each H, a (substituted) hydroxy, a (substituted) amino or the like]}, possesses 1-3 substituents preferably selected from oxe, thioxo, a halogen, a (substituted) hydroxy, a (substituted) thiol, a (substituted) amino or the like and contains only two or three nitrogen atoms as the ring constructive heteroatom. The content of the compound is 0.1-100 wt.% by weight of the whole preparation in this antagonist. When used orally to an adult, the daily desage of 10-300 mg is preferably administrated.



Data supplied from the espacenet database — Worldwide

(19) [[本国特許(JP) (12) 公開特許公報(A) (11)特許出願公開番号

特課平11-158073

(43)公陽日 平成11年(1999)6月15日

(51) Int.Cl.*	機別配号		FI					
A61K 31/535			A611	₹ 31	/535			
31/00	609			31	/(0)		809F	
	611						611C	
	617						517E	
							8 1 7 D	
		常查請求	末門 菜 南	自求項	の数13	OL	(全30周)	最終買に被く
(21)出網番号	特職平10-270755		(71) 261	調人	00000	2034		
					武田東	美工品	作式会社	
(22)出觸日	平成10年(1998) 9月25日				大阪ド	大阪市	中央区道像町	四丁目1番1号
			(72) 発					
(31)優先権主張番号	持羅 筆9262525				蒸食煲	被迫症	ender in a state	10 8-505
(32)優先日	平 9 (1997) 9 月26日		(72) 98	用哲	見騰	融資		
(33) 優先權主張国	日本 (JP)		元黨県川辺郡著名川町松尾台2丁目1世			台2丁目1番地		
d by deather the day .			6. (K - 205)					
			(72)発	明書	**	*# # # # # # # # # # # # # # # # # # #		
			7, -7, 2 ***				延伸網1丁2	3 \$20
			(72) 発				2017 - 31 - 32 - 32	Sept. The second second
			4 cm 2 22 %				大正町2番15	949
			(7A) AP-1				东 忠夫 (
			61.45/1/01	135/K	.e.i =52251	տ -1971 Լ -1 :	ZK 1820 ZV V	/r + %4/

(54) [発明の名称] アデノシンA 3 拮抗剤

(57)【要約】

【課題】優れたアデノシンA3拮抗剤を提供する。 【解決手段】置換されていてもよいアミノ基で置換され ており、かつ環構成へデロ原子として窒素原子2個また は3個のみを含有する5ないし8目の単環式含窒素複素 環化合物を含有してなるアデノシンA3持抗剤。

[特許請求の範囲]

【請求項1】関係されていてもよいアミノ基で関係されており、かつ環構成へテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素 環化合物を含有してなるアデノシンA3結抗剤。

【請求項2】单環式含窒素複素環が置換されていてもよいアミノ基以外にオキソ基、チオキソ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいとドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい検化水素基および置換されていてもよい検索環基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい単環式含窒素複素環である請求項1記載の割。

【請求項3】置換されていてもよいアミノ基が式 【化1】



「式中、RIおよびRiはそれぞれ同一または異なって、水素原子、覆換されていてもよいとドロキシ基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素薬基を示し、RIとRiは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい(但し、RIおよびRiのいずれか一方が置換されていてもよいとドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合、他方は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。)」で表わされる基である請求項1記載の削。

【請求項4】R¹およびR²のいずれか一方が水素原子である請求項3記載の剤。

【請求項5】R1およびR2がそれぞれ同一または異なっ て、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)のハロゲン原 子。のアミノ基またはOCLRアルコキン基で置換され ていてもよいC₁₋₃アルキル基、(4) **②**ハロゲン原 了、**②**アミノ基、**③**C₁₋₈アルキル基または**④**C₁₋₈アル コキシ基で置換されていてもよいC。こ。シクロアルキル 基、(5)のハロゲン原子、のアミノ基、のC1-8アル キル基またはOCtosアルコキシ基で置換されていても よいじょっ。アラルキル基または(6)のハログン原子。 **②**アミノ基、 $③C_{1-6}$ アルキル基または $④C_{1-6}$ アルコキ シ基で置換されていてもよいC₅₋₁₄アリール基を示し (但し、R1およびR2のいずれか一方がアミノ基の場 合、他力は水素原子またはC_{1・6}アルキル基を示 す。)、R1およびR4は互いに結合して隣接する窒素原 子と共にOハロゲン原子、Oアミノ基、OC₁₋₆アルキ ル基または**の**C₁₋₈アルコキシ基で置換されていてもよ いりまたは6員の複素環基を形成していてもよい請求項 3記載の剤。

【請求項6】 R^1 および R^2 のいずれか一方が水素原子であり、他方が(1) 水素原子、(2) アミノ基、(3) のハロゲン原子、のアミノ基またはの C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{2-8} シクロアルキル基。(5) のハロゲン原子、のアミノ基。の C_{1-8} アルキル基またはの C_{1-8} アルカトル基またはの C_{1-8} アルキル基またはの C_{1-8} アルカトル基またはの C_{1-8} アルカトル表またはの C_{1-8} アルカトル基またはの C_{1-8} アルカトル基またはの C_{1-8} アルカトル基またはの C_{1-8} アルカトル基またはの C_{1-8} アルカトル基またはの C_{1-8} アルカトル基まで置換されていてもよい C_{3-14} アリール基を示す請求項 3 記載の初。

【請求項7】単環式含窒素複素環化合物が6員の単環式 含窒素複素環化合物である請求項1記載の剤。

【請求項8】式

1421



+式中、 \mathbb{R}^2 、 \mathbb{R}^4 および \mathbb{R}^5 のうち多なくとも一つがそれぞれ同一または異なって式

14831



《式中、R¹ およびR² はそれぞれ同一または異なっ て、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)Φハロゲン原 子、②アミノ基または③○ ニアルコキシ基で置換され ていてもよいC1:モアルキル基、(4)のハロゲン原 子、**の**アミノ基、**の**C・-。アルキル基または**の**C₁₋₈アル コキシ基で置換されていてもよいCalaシクロアルキル 基、(5) Qハロゲン原子、②アミノ基、③C₁-εアル キル基またはOC1-3アルコキシ茎で置換されていても よいCz-rsアラルキル基または(6)のハロゲン原子、 ②アミノ基、◎Ciaアルキル基または@Ciaアルコキ シ基で置換されていてもよいC。ニュアリール基を示し (但し、RU およびRV のいずれか 方がアミノ墓の場 合、他方は水素順子またはC1-6アルキル基を示 す。): E1'およびE2'は互いに結合して隣接する窒素 原子と共にのハロゲン原子、②アミノ基、③Cireアル キル基またはOCtoxアルコキシ基で置換されていても よいうまたは6員の複素環基を形成していてもよい。) で表される基を示し、その他がそれぞれ同一または異な って、(1)水素原子。(2)ハロゲン原子、(3)〇 Cimアルキル基または®Cirtyアリール基で置換され

ていてもよいヒドロキシ基、(4) C₉₋₁₄アリール基金 たは(5) 5または6員の複素環基を示し、Xは窒素原 子またはメチン基を示す。〕で表される化合物またはそ の塩を含有してなる請求項1記載の剤。

【請求項9】Xが窒素原子を示し、R°、R⁶およびR⁶ がそれぞれ同一または異なって式

[#k4]

(式中、R¹ およびR² は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示す請求項8記載の剤。

【請求項10】Xが緊霧原子を示し、R²、R⁴およびR *のいずれか2つがそれぞれ同一または異なって式 【化5】

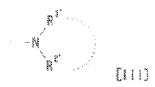
(式中、 R^1 および R^2 は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(1)ハロゲン原子。(2) \mathbb{O} C」。アルキル基または \mathbb{O} C。。 \mathbb{P} 7 リール基で管機されていてもよいヒドロキシ基または(3) C。。アリール基を示す請求項8記載の制。

【請求項11】Xがメチン基を示し、R⁹が(1)式【化6】

(式中、R1 およびR3 は請求項8記載と同意義を示す)で表される基、(2)ハロゲン原子、(3) \bigcirc C $_{1-6}$ アルキル基または \bigcirc C $_{6-14}$ アリール基で置換されていてもよいとドロキシ基または(4) \bigcirc C $_{6-14}$ アリール基を示し、R1 およびR5 のいずれか一方が式

[化7]

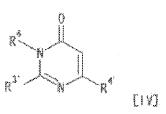
(式中、R¹ およびR² は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式 【化8】



(式中、 R^{1} および R^{2} 信請求項 8 記載と阿 \overline{c} 競を示す)で表される基、(2) ハロゲン原子、(3) \oplus C 1-2 アルキル基または ∂ C 0-14 アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C 0-14 アリール基を示す請求項 8 記載の剤。

【請求項12】式

[#9]



「式中、 R^3 は(1)ハロゲン原子、(2) $\mathbb{O}C_{1-6}$ アルキル基または $\mathbb{O}C_{5-1}$ アリール基で置換されていてもよいとドロキシ基または(3) C_{6-14} アリール基を示し、 R^6 は(1) \mathbb{O} ハロゲン原子、 \mathbb{O} アミノ基、 $\mathbb{O}C_{1-6}$ アルキル基または $\mathbb{O}C_{1-5}$ アルコキシ基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基または(2)複素場で置換された C_{1-5} アルキル基を示し、 R^4 7は式

[[210]



(式中、B 「およびB"は請求項8記載と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の網。

【請求項13】脳または心保護剤である請求項1記載の 刻

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は優れたアデノシンA S拮抗作用などを有し、該アデノシンA 3拮抗作用に基 づく種々の疾患(例えば、脳梗塞、心筋梗塞などの虚血 性疾患など)の下防・治療剤(例えば、脳または心保護 剤など)として有用なうないし8員の単環式含窒素複素 環化合物を含有してなる剤などに関する。

[0002]

【従来の技術】アデノシンは重要な生体構成成分の一つ として、細胞内外で種々の生理機能の発現・維持・調節 に重要を働きをしている。例えば、脳機能抑制、血管拡 張、心機能低下、腎血管収縮、血小板凝集阻害、インシ ュリン分泌抑制、リンパ球機能阻害およびレニン遊解抑

制等ほとんどの臓器および組織において多様な生理作用 を表す。これらの作用は、生体内組織の細胞表面に広く 分布しているアデノシン受容体(A1, A2a, A2b)を介して 発現している[ジェー ダブリュー ダリー、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、 25巻、197頁、(19 82年) (J. W. Daly, J. Med. Chem., 25, 197 (198) 2))。エム ウィリアムス、アニュアル レポーツ イン メディシナル ケミストリー、22巻、1頁(1987年)(M. Williams, Annu. Rep. Med. Chem., 22, 1 (1987)) エー ジェー ブリッジス、アニュアルレポーツ イン メ ディシナル ケミストリー、23巻、41頁(1988年)(A. J. Bridges, Annu. Rep. Med. Chem., 23, 41 (198 8)) 1。アデノシンとその受容体の相互作用の異常によ る生理作用が原因となる疾患は、一般的に神経内分泌 系、心脈管系および胃腸管系に起こる。この時、アデノ シンとその受容体の相互作用を阻害するアデノシン拮抗 剤を用いることは、これらの疾患の治療および予防に有 用であると考えられる[エム ウィリアムス、ファーマコ ロジー バイオケミストリー アンド ビヘイビアー、29 巻、43頁(1988年)(M. Williams, Pharm. Blochem. &: Behavior, 29, 433 (1988))]。近年、新たなアデノ シン愛容体サブタイプとしてA3受容体のクローニング が報告された[キュー ワイ ゾウ、プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシーズ オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、89

巻、7432頁(1992年)(D. Y. Zhou, Proc. Natt. Aca d. Sci. U.S.4. 89, 7432(1992))、シー エー サルバ トーレ、プロシーディングス オブ ザ ナショナルアカ デミー オブ サイエンシーズ オブ ザ ユナイテッド ス テイツ オブ アメリカ、90巻、10365頁(1993年)(C. A. Salvatore, Proc. Natt. Acad. Sci. E.S.A. 90, 10 365 (1993))。このA3受容体はアデニル酸シクラー ゼを阻害し、ホスポリバーゼでを活性化する。また炎 症、降圧および肥満細胞の脱類粒等の生理作用を表し、 中枢神経系での作用も報告されている{ジェー リンデ ン。トレンズ イン ファーマコロジカル サイエンシー ズ、15巻、29R頁(1994年)(J. Linden, Trends Pharm acol. Sci., 15, 298 (1994))、ジェー ヒー ハノン、 ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー、1 15巻、945頁(1995年)(J. P. Hannon, Br. J. Pharma col., 115, 945 (1995)), ジェー アール フォザー ド、ヨーロビアン ジャーナル オブ ファーマコロジ 一、第298巻、293頁(1996年)(J. R. Fozard, Eur. J. Pharmacol., 298, 293 (1996))、ケーエージェイ コプソン、FEBSレターズ、356巻、57頁(1993年)(K. A. Jacobson, FEBSLett., 336, 57 (1993))]. 【0003】一方、アデノシンA3受容体拮抗薬に関し ては以下の化合物等が報告されている。

[4811]

1) 10 95/11.081 に記載のキサンチン誘導体

Rーアルキル、アルケニル、シクロアルキルなど Rー優後されていてもよいアリールなど R²= 複雑されていてもよいアリールなど

 J. Med. Chem., 39, 2980 (1996)
 に記載の1, 4ージヒドロビリジン 課導体 (MRS 1191)

5) Drug Dov. Res., 39, 289 (1996) に記載のトリアゾロナフチリジン 誘導体 (L-249313)

[0004]

【発明が解決しようとする課題】上記のとおり生体内においてアデノシンはA3受容体を介し、種々の生理作用を示すが、アデノシンとA3受容体の相互作用の異常によって起こると考えられる疾患(例えば、心虚血あるいは脳虚血等)の治療薬および予防薬として作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいくアデノシンA3受容体拮抗剤(例えば、脳および心保護剤など)の開発が望まれている。

[0005]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、(1) 「環構成へテロ原子として登業原子 2個または3個のみを含有する含量素複素環」で表される基本情格(例えば、ピリミジン環、トリアジン環など)および(2)該基本情格に少なくとも一つの「電換されていてもよいアミノ基(好ましくは、一つの

 J. Med. Chem., 39, 2293 ((998) に記載のフラボナイト誘導体 (MRS 1067)

4) J. Ned. Chen., 39, 4142 (1996) に記載のトリアゾロキナゾリン 誘導体 (MRS 1220)

6) Drug Dev. Ros., 39, 289 (1996) に記載のチアゾロビリミジン 誘導体 (L-268605)

置換基で置換されていてもよいアミノ基、さらに好まし くは、フェニルアミノ基)」が置換しているところに化 学構造上の特徴を持つ化合物。即ち「置換されていても よいアミノ基で置換されており、かつ環構成へテロ原子 として疑素原子2個または3個のみを含有する5ないし 8月の単環式含窒素複素環化合物」が、その化学構造上 の特徴に基づいて、予想外にも優れたアデノシンA3措 抗作用などを有することを初めて見出し、これらの化合 物がその優れたアデノシンム3括抗作用に基づき、虚血 時における細胞死の抑制作用、肥満細胞の脱類粒抑制作 用、アデニル酸シクラーゼの活性化作用および優れた特 続性、安全性を示すことから、これらの薬理作用に基づ いてこれらの化合物を含有してなる剤が脳梗塞、脳卒 中、心筋梗塞、狭心症、炎症性疾患、アレルギー性疾患 などの予防、治療剤として用いられることを見出し、本 発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、(1)

置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ 環構成へテロ原子として資素原子2個または3個のみを 含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物(化 合物「1]とする)を含有してなるアデノシンA3拮抗 剤、(2)単環式含窒素複素環が置換されていてもよい アミノ基以外にオキソ基、チオキソ基、ハロゲン原子、 置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていても よいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換 されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよ い複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基を有して いてもよい単環式含窒素複素環である前記(1)記載の 剤、(3)置換されていてもよいアミノ基が式

(化12)

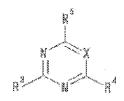
「式中、R1およびR2はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいたドロキシ基、置換されていてもよいたもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し(但 - R1およびR2のいずわか一力が置換されていてもよ

素基または置換されていてもよい複素環基を示し(但し、R¹およびR²のいずれか一方が置換されていてもよいアミノ基の いヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の 場合、他方は水素原子または置換されていてもよいアル キル基を示す。)、R¹とR²は互いに結合して隣接する 窒素原子と共に置換基を有していてもよい含氧素複素環 基を形成していてもよい「で表わされる基である前記

(1)記載の剤。(4) R¹および R²のいずれか一方が 水素原子である前記(3)記載の剤、

【0006】(5)R¹およびR²がそれぞれ同一または - 異なって、(i)水素原子、(ii)アミノ基、(iii)のハロゲ ン原子、②アミノ基または③C1-6アルコキシ基で置換 されていてもよいC_{I-6}アルキル墓、(lv)**の**ハログン 原子、②アミノ基、②C1-6アルキル基または④C1-6ア ルコキシ墓で置換されていてもよいCg-gシクロアルキ ル基、(v) **②**ハロゲン原子、**②**アミノ基、**③**C₁₋₈アル キル基またはOC₁₋₆アルコキシ基で置換されていても よいC₇₋₁₃アラルキル基または (vi) **②**ハロゲン原子、 ②アミノ基、③Ci+6アルキル基または@Ci+6アルコキ シ基で置換されていてもよいじます。アリール基を示し 「但し、R1およびR2のいずれか一方がアミノ基の場 台、他方は水素原子またはC_{1つ}アルキル基を示 す。)、R¹およびR²は互いに結合して隣接する窒素原 子と共に**の**ハロゲン原子、のアミノ基、のC₁₋₈アルキ ル基またはOC」。アルコキシ基で置換されていてもよ 405または6員の複素環基を形成していてもよい前記 (3)記載の剤、(6) R!およびR2のいずれか一方が |水素原子であり、他方が (i)水素原子、(ii)アミノ 塞、(iii)②ハロゲン原子、②アミノ基または③ C_{1-8} ア ルコキシ基で置換されていてもよいC1-6アルキル基、

[化13]



[式中、R2、R4およびR2のうち少なくとも一つがそれぞれ阿一または異なって式

[化14]



(式中、RT)およびR2 はそれぞれ同一または異なっ て、(i) 水素原子、(ii) アミノ基、(iii) **の**ハロゲン原 子、**②**アミノ基または**③**C·Leアルコキシ基で置換され ていてもよいC_{tes}アルキル基、(iv)のハロゲン原 子、**②**アミノ基、**③**C₁₋₆アルキル基または**④**C₁₋₆アル コキシ基で置換されていてもよいCangシクロアルキル 茎、(v) Oハロゲン原子、Qアミノ茎、OC₁₋₆アルキ ル基またはのじょ。アルコキシ基で遺換されていてもま いて。こっプラルキル基または(vi) ロハロゲン原子、② アミノ基、OC1-*アルキル基またはOC1-*アルコキシ 基で置換されていてもよいじますアリール基を示しく但 し、RT およびRF のいずれか一方がアミノ基の場合。 他方は水素原子またはC1-6アルキル基を示す。)、 R- およびR* は互いに結合して隣接する窒素原子と共 にODハロゲン原子、Oアミノ基、OC13アルキル基ま たは個Cragアルコキシ基で置換されていてもよいうま たは6員の複素爆基を形成していてもよい。) で表され る基を示し、その他がそれぞれ同一または異なって、 (i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、(iii) のC₁₋₆ アルキル基またはOCampyリール基で置換されていて もよいヒドロキシ基、(iv)C₆₋₁₄アリール基まだは (x) 5または6員の複素環基を示し、Xは窒素原子ま たはメチン基を示す。〕で表される化合物またはその塩 を含有してなる前記(1)記載の剤、

【0007】(9) Xが鐘素原子を売し、R3、R4およ

びR⁶がそれぞれ同一または異なって式 【化15】



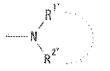
(式中、R1'およびR2'は前配(8)記載と問意義を示す)で表される基を示す前配(8)記載の削、(10) Xが窒素原子を示し、R²、R²およびR⁵のいずれか2 つがそれぞれ同一または異なって式

[化16]



(式中、RI およびRI は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(i) ハロゲン原子」(ii) \mathbf{O} C₁₋₈アルキル基または \mathbf{O} C₆₋₁₄アリール基で置機されていてもよいヒドロキシ基または(iii) C₆₋₁₄アリール基を示す前記(8)記載の剤、(11) Xがメチン基を示し、R³が(i) 式

[#17]



THE

(式中、 R^{1} および R^{2} は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基、(ii) ハロゲン原子、(iii) QC $_{1-6}$ アルキル基またはQC $_{6-14}$ アリール基で置換されていてもよいとドロキシ基または(iv) C_{6-14} アザール基を示し、 R^{4} および R^{6} のいずれが一方が式

[化18]



「式中、 R^{1} 'および R^{2} 'は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(i)式

[11/2]

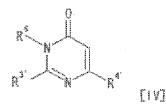


(式中、R^F'およびR^F'は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基、(ii) ハロゲン原子、(iii) **①**C

 $_{1.6}$ アルキル基または $OC_{3.12}$ アリール基で置換されていてもよいヒドロキン基または(iv) $C_{3.14}$ アリール基を示す前記(8)記載の削

[0008] (12) st

14k201



「式中、 \mathbb{R}^3 は (i) ハロゲン原子、 (ii) \mathbf{O} C₁₋₆アルキル基または \mathbf{O} C₆₋₁₄アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または (iii) C₆₋₁₄アリール基を示し、 \mathbb{R}^3 は (i) \mathbf{O} ハロゲン原子、 \mathbf{O} アミノ基、 \mathbf{O} C₁₋₈アルキル基または \mathbf{O} C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル基または (ii) 複素環で置換されたC₁₋₆アルキル基を示し、 \mathbb{R}^4 は式

[421]



(式中、R! およびR がは前記(8)記載と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を含有してなる前記(1)記載の剤、および(13)脳または心保護剤である前記(1)記載の剤などに関する。

【0009】さらに化合物[I] またほその塩が構造中 に不斉炭素を含有する場合。光学活性体およびラセミ体 の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物 [1] またはそ の塩は水和物、無水和物のどちらであってもよい。上記 化合物「1]は「遺類されていてもよいアミノ基で遺換 されており、かつ環構成へテロ原子として登素原子2個 または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素 複素環化合物 を示す。該「置換されていてもよいアミ ノ茎で置換されており、かつ環構成へテロ原子として窒 索原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単 環式含窒素複素環」とは、環構成へテロ原子として窒素 原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環 式含窒素複素環1の環上の置換可能な位置に1個以上、 好ましくほ1をいし3個の「置換されていてもよいアミ ノ基」を有しており、さらに該「置換されていてもよい アミノ基」の他に、環上の置換可能な位置に置換基を1 個以上、好ましくほ1ないし2個有していてもよい単環 式合登素複素環を意味する。

【0010】「環構成へテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有するうないし8員の単環式含窒素複素環化含物」としては、うまたは6異環化合物が好ましく、なかでも6員環化合物が好ましい。具体的には、例

えば、(1)ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリ アジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール環な どの環構成へテロ原子として窒素原子2個または3個の みを含有する5ないし8員(好ましくは5または6員。 さらに好ましくは6員)の単環式芳香族含窒素複素環化 合物(なかでもピリミジンまたはトリアジン環などが好 ましい)、または(2)ジヒドロビラジン、テトラヒド ロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミ ジン、ジヒドロビリグジン、テトラヒドロビリダジン、 ジヒドロトリアジン、テトラヒドロトリアジン、ヘキサ ヒドロトリアジン。イミダゾリン、ビラゾリン、ピペラ ジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサモドロピリダジ ン、イミダゾリジン。ピラゾリジン環などの環構成へテ ロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5 ないし8員の単環式非芳香族含窒素液素環などがあげら れる。「環構成へテロ原子として窒素原子2個または3 個のみを含有するうないし8員の単環式含窒素複素環化 合物」としては、5ないし8員(好ましくは5または6 員」さらに好ましては6員)の単環式芳香族含窒素複素 環化合物などが好ましく、特にビリミジンまたはトリア ジン環などが好ましい。

【0011】上記化合物 | I | 中 | 置換されていてもよ いアミノ基 | としては、具体的には、

[4622]



し式中、R1むよびR2はそれぞれ同一または異なって、 水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換さ れていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水 素基または置換されていてもよい複素環基を示し、RI とR[®]は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基 を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよ い(但し、R¹およびR²のいずれか一方が置換されてい てもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミ ノ茎の場合、他方は水素原子または置換されていてもよ いアルキル基を示す。)」で表わされる基などがあげら れる。R1およびR2で表わされる「置換されていてもよ いヒドロキシ基」の「置換基」としては、例えば。低級 アルキル基(例えば、メチル、エチル、n プロビル、 iープロピル、iーブチル、nーブチル、secーブチ ル、tertーブチル、ローペンチル、ローペキシルなどの Claアルキル基など)、アリール基(例えば、フェニ ル、2ーピフェニル、3ーピフェニル、4ーピフェニ ル、1 ナフチル、2 ナプチル、1 アントリル、2 ーアントリル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリ ル、3 フェナントリル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリルなどのC6-14アリール基など、好まし

くはフェニル基)、ホルミル基または低級アルキルーカルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニルなどのC 1-6アルキルーカルボニル基など)があげられるが、無 置換のヒドロキシ基が好ましい。

【0012】R¹およびR²で表わされる「置機されていてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、

(a) 低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n プロピル、エープロピル、エーブデル、nープチル、se cープチル、Lerkープチル、nーペンチル、nーヘキシ ルなどのC.,アルキル基など)、(h) 低級アルケニル 蓋(例えば、ビニル、アリル、1ープロペニル、1ープ テニル、2ープテニル、3ープテニルなどのC₂₋₆アル ケニル基など)、(c) 低級アルキニル基(例えば、ア ロバルギル。エチニル、3ープチニル、1ーペキシニル などのC₂₋₃アルモニル基など)、(a) 低級シクロアル キル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シク ロベンチル。シクロヘキシルなどのComシクロアルキ ル基など)、(e) ホルミル基。(f) 低級アルキル カ ルボニル基(例え程、アセチル、プロビオニルなどのC 1-6アルキルーカルボニル基など)、(8)カルボキシル 基。(h) 仮級アルコキシーカルボニル基(例えば、メ トキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカ ルボコル、プトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシ ーカルボニル基など)、(i)カルバモイル基、(j)モ ノー低級アルキルーカルバモイル茎(例えば、メチルカ ルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC」。ア ルキルーカルバモイル基など)、(k)ジー低級アルキ ルーカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル。 ジエチルカルバモイルなどのジーC1-8アルキルカルバ モイル基など)、(1) アリール カルバモイル基(例 えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルな どのC₆₋₁₂アリールーカルバモイルなど)、(m)スル 示基。(n)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチ ルスルホニル、エチルスルホニルなどのC1-6アルキル スルボニル基など)。(o) アリール基(例えば、フェ ニル、ナフチルなどのC_{i=4}アリール基など)、(p) チ オカルバモイル基。(q) モノ 低級アルキル チオカ ルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチ ルチオカルバモイルなどのモノ C1-6アルキル チオ カルバモイル基など)、(r)ジー低級アルキルーチオ カルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、 ジエチルチオカルバモイルなどのジ C1-6アルキル チオカルバモイル基など)、(s) アリールーチオカル バモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフ チルチオカルバモイルなどのCell アリール チオカル バモイルなど)、(も) アラルキル基(例えば、ベンジ ル。フェネチル、3 フェニルプロビル、2 フェニル プロピルなどのCycla アラルキル基など)。(u) 低級 アルコキシーカルボニル 低級アルキル基(例えば、メ チルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C₁。アルコキシーカルボニルーC₁。アルキル基など) または (v) カルボキシルー低級アルキル森 (例えば、 カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボ キシルーC₁。アルキル基など) などがあげられる。

【0013】R1およびR2で表わされる「置換されてい てもよいアミノ基」の「アミノ基」は上記の置換基など を1ないL2個有していてもよい。R1およびR2で表わ される「置換されていてもよいアミノ基」のうち、好ま しくは無置機のアミノ基などがあげられる。R¹および IP*で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」 の「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物が ら水素原子を1個取り除いた基を示し、その例として は、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル 墓、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基など の鎖状または環状炭化水素基があげられる。このうち、 炭素数 1 ないし 1 6 個の鎖状(直鎖状あるいは分枝状) または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、 a) アルキル基[好ましくは、低級アルキル基(例え だ。メチル、エチル、nープロピル、iープロピル、i ープチル、nープチル、secープチル、tertープチル、 nーペンチル、nーヘキシルなどのC1-6アルキル基な ど) 1、

b) アルクニル基「好ましくは、低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、1-プテニル、2-プテニル、3-プテニルなどの C_{2-4} アルケニル基など)1、

c) アルキニル基「好ましくは、低級アルキニル基 (例 えば、プロパルギル、エチニル、3ープチニル、1 -へ キシニルなどのC₂₋₆アルキニル基など)]、

【0014】d) シクロアルキル基土好ましくは、低級 シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブ チル、シクロペンチル、1ないし3個の低級アルコキシ 墓(例えば、メトキンなどのCresでルコキン基など) などを有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよ ネメンシクロヘキシルなどのC₃₋₃シクロアルキル基)↑、 e) アリール基(例えば、フェニル、2ービフェニル、 3 ビフェニル、4 ビフェニル、1 ナフチル、2 ナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェ ナントリル、2 - フェナントリル、3 フェナントリ ル、4ーフェナントリルまたは9ーフェナントリルなど の C_{8-1} 。アリール基など、好ましくはフェニル基)。 f) アラルキル基し好ましくは、低級アラルキル基 (例 えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、エー ナフチルメチル。2ーナフチルメチル、2、2ージフェ ニルエチル、1 フェニルプロピル、2 フェニルプロ ピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプチル、5 フェニルペンチルなどのCyateアラルキル基など、さ らに好ましくはペンジル基)しなどがあげられる。 上記のRPおよびRFで表わされる「置換されていてもよ

い炭化水素基」の「炭化水素基」として好ましくは、低

級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アラルキル 基およびアリール基などがあげられる。

【0015】R! およびR*で表わされる「置換されてい てもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、 (1) ハロゲン原干 (弾えば、フッ素、塩素、臭素、ヨ ウ素など)。(ii)低級アルキレンジオキシ基(例え ば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC。。 アルキレンジオキシ基など)。(iii) ニトロ基、(i v) シアノ基、(v) ハロゲン化されていてもよい低級ア ルキル蟇、(vi)ハロゲン化されていてもよい低級アル ケニル差。(vii)ハロゲン化されていてもよい低級ア ルキニル基、(viii)低級シクロアルキル基(例えば、 シクロプロゼル、シクロブチル、シクロペンチル、シク ロヘキシルなどのCasaシクロアルキル基など)、(1 x) 置換されていてもよい低級アルコキシ基。(x) ハロ ゲン北されていてもよい低級アルキルチオ基。 (xi) ヒ ドロキシ基。(xii) アミノ基。(xiii) モノー低級ア ルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミ ノ、nープロビルアミノ、iープロビルアミノ。ブチル アミノなどのモノーC--aアルキルアミノ基など)。 (x iv)ジー低級アルギルアミノ基(例えば、ジメチルアミ ノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミ プなどのジーCiteアルギルアミノ基など)、(xv)5 ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモ ルポリノ、ピペラジン・1ーイル、ピペリジノ、ピロリ ジン 1 イルなど)、(xvi) 低級アルキル カルボ ニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどのCina アルキルーカルボニル基など) (xvii)カルボキシル 基、(xvifi) 低級アルコキシーカルボニル基(例え ば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ キシカルボニル、プトキシカルボニルなどのCェッアル コキシーカルボニル基など)、(xix)カルバモイル 基、(xx)モノー低級アルキルーカルバモイル基(例え ぼ、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモ ノーC₅₋₃アルキルーカルバモイル基など)、(xxi)ジ 一低級アルキルーカルバモイル基(例えば、ジメチルカ ルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC₁₋₆ア ルキルカルバモイル基など》、(xxii) アリールーカル バモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチル カルバモイルなどのCx 14プリールーカルバモイルな ど)、(xxiii)スルホ基、(xxiv) 低級アルキルスル ホニル藝(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニ ルなどのC₁₋₁アルキルスルホニル基など)。(xxv)ア リール墓(例えば、フェニル、ナフチルなどのC_{ℓ-14}ア リール基など)、(xxvi)アリールオキシ基(例えば、 フェノキシ、ナフチルオキシなどのC6-14アリールオキ シ基など)。(xxvii) アラルキルオキシ基(例えば、 ベンジルオキシなどのC、ニュアラルキルオキシ基な ど)、(xxviii)オキソ基、 (xxix) チオカルバモイル 基、(xxx)モノ 低級アルキル チオカルバモイル基

「例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバ モイルなどのモノーC・。アルキルーチオカルバモイル 蓋など)、(xxxi)ジー低級アルキルーチオカルバモイ ル蓋(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチ オカルパモイルなどのジーC₁₋₈アルキルーチオカルバ モイル基など)。(xxxii)アリールーチオカルバモイ ル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチ オカルバモイルなどのC₀₋₁₄アリールーチオカルバモイ ルなど)、(xxxlii)アラルキル基(例えば、ベンジ ル、フェネチル、1・フェニルプロピル、2 フェニル プロビルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など)。(xxxiv) 低級アルコキシーカルボニルー低級アルキル基で例え 桜、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチル などのC₁₋₃アルコキシーカルボニルーC₁₋₃アルキル基 など) または(xxxv) カルボキシル 低級アルキル基 (例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルな どのカルボキシルーC107ルキル基など)などがあげ られる。R1およびR4で表わされる「置換されていても よい炭化水素基:の「置換基」として好ましくは、i) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な ど)。(ii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル 茎(なかでも無置換の低級アルキル基(例えば、メチ ル、エチル、n プロピル、i プロピル、i ブチ ル、nープチル、secーブチル、tertーブチル、nーベ ンチル、nーへキシルなどのCccアルキル基など)が 好ましい)、(151)置換されていてもよい低級アルコ キシ基(なかでも無置換の低級アルコキシ基(例えば、 メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、iープロポキ シ、n ブトキシ、i ブトキシ、sec ブトキシ、ter t プトキシなどのC_{1.0}アルコキシ基など)が好まし い) または(iv) アミノ基などがあげられる。

【0016】上記R およびR2で表される「置換基を有 していてもよい炭化水素蓋」の「置換基」として表され る「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」とし ては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい 低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、エ プロピ ル、iープロピル、iーブチル、nーブチル、seeーブ チル、tert ブチル、n ペンチル、n ヘキシルなど のCLSアルキル基など)などがあげられ、具体例とし ては、メチル、グロロメチル、ジフルオロメチル。トリ クロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2 プロ モエチル、2,2,2ートリフルオロエチル、プロビ ル、3、3、3ートリフルオロプロピル、エープロピ ル、ロープチル、4、4、4 トリフルオロブチル、ゴ ープチル、secープチル、tertーブチル、nーペンチ ル、i ペンチル、ネオペンチル、5,5,5 トリフ ルオロペンチル、n-ヘキシル、6,6,6-トリフル・ オロヘキシルなどがあげられる。上記101および102で表 される・置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置 換基」として表される「ハロゲン化されていてもよい低 級アルケニル基」および「ハロゲン化されていてもよい 低級アルキニル基 としては、例えば、1ないし3個の ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な ど)を有していてもよい低級アルナニル基(例えば、ど ニル、アリル、1ープロペニル、1ープテニル、2ープ チニル、3 ブテニル、4 ベンデニル、5 ヘキセニ ルなどのC₂₋₆アルケニル基など) および1ないし3個 のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素 など)を有していてもよい低級アルキニル基(例えば、 プロバルギル、エチニル、3ープチニル、1ーヘキシニ ルなどのCo-eアルキニル基など)などがあげられる。 【0017】 上記R およびR*で表される「置換基を有 していてもよい炭化水素基」の「置模基」として表され る「衝換されていてもよい低級アルコキシ基」として は、例えば、(1)ハロゲン原子(例えば、ブッ素、塩 素、臭素、ヨウ素など)。(11)モノーまたはジー低級 アルキルアミノ基(倒えば、メチルアミノ、ジメチルア ミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノーまた はジーC1-3アルキルアミノ基など)、(iii) 低級アルコ キシーカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エ トキシカルボニルなどのC。アルコキシーカルボニル 基など)、(iv)カルバモイル基および(v)カルボキ シル基などから選ばれる置換基を1または2個有してい てもよい低級アルコキシ墓(例えば、メトキシ、エトキ シ、ロープロボキシ、モープロボキシ、ローブトキシ、 1ープトギシ、secーブトキシ、tertープトキシなどの C - *アルコキシ基など) などがあげられる。上記R1お よびPSで表される「置換基を有していてもよい炭化水 素基」の 置換基 として表される ハロゲン化されて いてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1 ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、奥 素、ヨウ素など)を有していてもよい低級アルキルチオ 基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、nープロピルチ オ、エープロピルチオ、ローブチルチオ、エーブチルチ オ、secーブチルチオ、tertーブチルチオなどのCileアル キルチオ基など) などがあげられ、具体例としては、メ チルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチル チオ、エチルチオ、ロープロピルチオ、1ープロピルチ オ、ブチルチオ、4、4、4ートリフルオロブチルチオ、 ペンチルチオ、ペキシルチオなどがあげられる。上記の 16 および10 で表される 置機基を有していてもよい炭 化水素基1の「炭化水素基1は上記の置換基など1ない し5個(好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1また は2個)で置換されていてもよい。

【0018】 R*およびR*で表わされる「置換されていてもよい炭化水業基」として好ましくは、(1)②ハロゲン原子、②アミノ基または③C - デルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ロープロボキシ、i プロボキシ、nーブトキシ、i ブトキシ、sec ブトキシ、t

ertーブトキシなど)で置換されていてもよいC₁。アルキル器(例えば、メチル、エチル、nープロビル、iープチル、iープチル、secーブチル、tertーブチル、nーペンチル、nーヘキシルなど)、

(2) Oハロゲン原子、Oアミノ基、OC :- ** アルキル 基 (例えば、メチル、エチル、ロープロビル、エープロ ピル、i ブチル、n ブチル、sec ブチル、tert. ブチル、nーペンチル、nーヘキシルなど)またはOC i 。アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iープロポキシ、nーブトキシ、i ブト キシ、secープトキン、teatープトキシなど)で置換さ れていてもよいC。-。シクロアルキル基(例えば、シク ロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘ キシルなど)、(3)のハロゲン原子、のアミノ基、の C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n プロ ピル、iープロピル、iーブチル、nープチル、secー ブチル、Lertーブチル、nーペンチル、nーペキシルな ど) または \mathbf{O} C₁ $_{6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、 エトキシ、ロープロボキシ、iープロポキシ、ローブト キシ、ループトキシ、secープトキシ、tertープトキシ など)で置換されていてもよいC7-16アラルキル基(例 えば、ペンジル、フェネチル、ジフェニルメチル。1 ナフチルメチル、2 ナフチルメチル、2,2 ジフェ ニルエチル、1ーフェニルプロピル、2ーフェニルプロ ピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5

フェニルペンチルなど、さらに好ましくはペンジル 「墓)または(4)のハロゲン原子、のアミノ墓、のC T-6 アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピ ル、i プロピル、i ブチル、n ブチル、sec ブ チル、tert プチル、n ペンチル、n ヘキシルな ど)または \mathbf{O}_{1-8} アルコキシ基(例えば、メトキシ、 エトキシ、ロープロポキシ、エープロポキシ、ロープト キシ、1ープトキシ、secープトキシ、tertープトキシ など)で置換されていてもよいC6-14アリール基(例え ゼ、フェニル、2ーピフェニル、3ーピフェニル、4ー ピフェニル、1ーナフチル。2ーナフチル、1ーアント リル、2 アントリル、1 フェナントリル、2 フェ ナントリル、3ーフェナントリル、4ーフェナントリル または9 フェナントリルなど)などがあげられる。上 記のR1およびR2で表される「置換されていてもよい複 |素環基 | の「複素環基 | とは、置換可能な位置に任意の 数(好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし 3個)の置換基を有し、置換基数が2個以上の場合には 各置換基は同一または異なっていてもよく、また、隣り 合った2つの置換基は互いに結合して環を形成していて もよい

【0019】上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、(1)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個

以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし 3個)含む5ないし9員の芳香族複素環(好ましくは5 または6員の芳香族複素環)、または(2)炭素原子以 外に窒素原子、抗黄原子および酸素原子から選ばれた1 種または2種のペテロ原子を1個以上(例えば、1個な いし4個、好ましくは1個ないし3個)含むうないし9 員の非芳香族複素環(好ましくは5または6員の非芳香 族複素環)などから水素原子1個を除いてできる基など があげられる。前記(1)の「芳香族核素類」としてよ り具体的には、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジ ン、ピリダジン、ピロール、イミグゾール、ピラゾー ル、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、 イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール 環などの炭素原子は外に、窒素原子、酸素原子および硫 **黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5** ないし9員(好ましくは3または6員)の芳香族複素環 などがあげられる。前記(2)の「非芳香族複素環」と してより具体的には、例えば、テトラヒドロビリジン、 ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒド ロビリミジン、テトラヒドロビリグジン、ジヒドロビラ ン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロチ オフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒ ドロイソチアゾール、オギサゾリン、ジヒドロイソオキ サゾール、ビベリジン、ピベラジン、ヘキサヒドロビリ ミジン、ヘキサビドロビリダジン、チトラビドロビラ ン、モルポリン。チオモルポリン、ピロリジン、イミダ グリジン、ビラグリジン、テトラヒドロチオフェン。テ トラヒドロフラン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチ アゾール、オキサゾリジン、テトラヒドロイソキサゾー ル環などの炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および 硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む うないし9員(好ましくは5または6員)の非芳香族複 素環などがあげられる。

【0020】 E記のR およびR*で表される「置換され ていてもよい複素環基」の「置換基」としては、例え は、上記のR-およびRで表される「置換されていても よい炭化水素基」の「置換基」などと同様のものなどが あげられる。上記、R-およびR2のいずれか一方が置換 されていてもよいヒドロキシ基または置換されていても よいアミノ基の場合の他方として表わされる「置換され ていてもよいアルキル基」の「アルキル基」として好ま しくは、例えば、直鎖状または分枝状の低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、nープロピル、iープロピ ル、iープチル、nープチル、secープチル、tertーブ チル、n ペンチル、n ヘキシルなどのC_{Fe}アルキ ル基など〉などがあげられ、該「アルキル基」の置換基 としては、上記のRTおよびRジで表される「置換基を有 していてもよい炭化水素基」の置換基と同様のものなど があげられる。上記のほとほぼは互いに結合して隣接す る窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素

環基を形成していてもよく、該「置換基を有していても よい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、 例えば、(1)炭素原子および窒素原子からなるうない し9員の単環または2環式芳香族含窒素複素環(好まし くは5員の単環式芳香族含窒素複素環)または(2)炭 素原子および窒素原子以外に硫黄原子および酸素原子か ら選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上(例 えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含 んでいてもよいうないし9員の非芳香族合窒素核素類 (好ましくは5または6員の非芳香族含窒素複素環)な どの窒素原子から水素原子1個を除いてできる基などが あげられる。前記(1)の「芳香族含窒素複素環」とし てより具体的には、例えば、ピロール、イミダゾール、 ピラゾール、トリアゾール、インダゾールおよびインド 一ル環などの芳香族含窒素複素環などがあげられる。前 記(2)の「非芳香族複素環」としてより具体的には、 例えば、テトラヒドロビリジン、ジヒドロビリジン、テ トラヒドロビラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラ モドロピリダジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリ シ。チアゾリン、ジヒドロイソチアゾール、オキサゾリ シ、ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジ ン、ヘキサヒドロビリミジン、ヘキサヒドロビリダジ ン、モルポリン、チオモルポリン、ピロリジン、イミダ **ゾリジン、ピラゾリジン、チアゾリジン、テトラヒドロ** イソチアゾール。オキサゾリジン、テトラヒドロイソキ サゾール環などの非芳香族含颦素複素環などがあげられ 6 ,

【0021】上記「置換基を有していてもよい合窒素複 素環基」の「置換基」としては、例えば、上記のR1お よびR2で表される「置換されていてもよい炭化水素 基」の 置換基」などと同様のものなどがあげられる。 上記「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」とし て好ましくは、Φハロゲン原子、Φアミノ墓、ΦCi-s アルキル基(例えば、メチル、エチル、n プロピル、 iープロピル、iーブチル、nーブチル、secーブチ ル、tertーブチル、nーベンチル、nーヘキシルなど) または@C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エト キシ、nープロボキシ、iープロボキシ、nーブトキ シ、i・ブトキシ、sec・ブトキシ、tert ブトキシな ど)で置換されていてもよい5または6員の含窒素複素 環基などがあげられる。上記のRIおよびRIとして好ま しくは、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3) 0ハロゲン 原子。**②**アミノ基または**③**C₁₋₈アルコキシ基(例え 麗、メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、iープロポ キシ、n ブトキシ、i ブトキシ、sec ブトキシ、t ertープトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₈アル キル基(例えば、メチル、エチル、n プロピル、1 プロピル、iーブチル、nーブチル、secーブチル、ter 主 ブチル、n ペンチル、n へキシルなど)、 (4) Oハロゲン原子、Oアミノ基、OCi-ボアルキル

蒸く例えば。メチル、エチル、エープロピル、エープロ ピル、iープチル、nープチル、secープチル、tertー ブチル、nーペンチル。nーヘキシルなど)または**の**C 1-6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ロー プロポキシ、エープロポキシ、ロープトキシ、エープト キシ、secーブトキシ、tertープトキシなどのC1-6アル コキシ基など)で置換されていてもよいC。。シクロア ルキル藍(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シ クロベンチル。シクロヘキシルなどのConシクロアル キル基など)、(5)のハロゲン原子、のアミノ基、の C。。アルキル蓋(例えば、メチル、エチル、nープロ ピル、iープロピル、iープチル、nープチル、secー プチル、tertーブチル、nーペンチル、nーへキシルな ど)または〇〇、ニアルコキシ基(例えば、メトキシ、 エトキシ、n プロボキシ、i プロボキシ、n ブト キシ、エーブトキシ、secーブトキシ。lertーブトキシ など)で置換されていてもよいC116アラルキル基(例 えば、ペンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1 ナフチルメチル、2ーナフチルメチル、2.2ージフェ ニルエチル、1ーフェニルブロピル、2ーフェニルプロ じル、3-フェニルプロビル、4-フェニルブチル、5 フェニルペンチルなど) または(6) のハロゲン原 子、②アミノ基、③C-Laアルギル基(例えば、メチ ル、エチル、nープロビル、iープロビル。iーブか ル、nープチル、secープチル、lertープチル、nーペ ンチル。n ヘキシルなど) またはQC_{1.6}アルコキシ 茎(例えば、メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、i ープロポキシ、nーブトキシ、iーブトキシ、secーブ トキシ、tert ブトキシなど)で置換されていてもよい Cracアリール基(例えば、フェニル、2 ビフェニ ル、3 ビフェニル、4 ビフェニル、1 ナフチル、 2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1-フェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナント リル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリルな ど)などがあげられる。上記R・およびR²としては、い ずれか一方が水素原子であるものが好ましく、RIおよ び[12]のいずれか一方が水素原子であり、他方が(1)水 素原子。(2)アミノ基。(3)Φハロゲン原子。

②アミノ 基または〇〇一。アルコキシ基(例えば、メトキシ、エ トキシ、ロープロボキシ、エープロボキシ、ロープトキ シ、1ープトキシ、seeープトキシ、tertープトキシな ど)で置換されていてもよいC:-。アルキル基(例え ば、メチル、エチル、nープロビル、iープロビル、i ープチル、ロープチル、secープチル、tertープチル、 n ペンチル、n ヘキシルなど)、(4) **の**ハロゲン 原子、Oアミノ基、OC1-sアルキル基(例えば、メチ ル。エチル、n プロビル、i プロビル。i ブチ ル、nープチル、Secーブチル、tertーブチル、nーペ ンチル、 \mathbf{n} 一へキシルなど) または $\mathbf{a} \mathbf{C}_{1-6}$ アルコキシ 基(例えば、メトキシ、エトキシ、n プロポキシ、i

ープロポキシ、nーブトキシ、iーブトキシ、secーブ トキシ、tertーブトキシなど) で置換されていてもよい で。シクロアルキル基(例えば、シクロプロビル、シ **クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)。** (5) Oハロゲン原子、Oアミノ基、OC: アルキル 基 (例えば、メチル、エチル、ロープロビル、エープロ ピル、i ブチル、n ブチル、sec ブチル、tert ブチル、nーペンチル、nーヘキシルなど) またはOC i gアルコキシ基(例えば。メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iープロポキシ、nーブトキシ、i ブト キシ、secープトキシ、textープトキシなど) で置換さ れていてもよいCraisアラルキル基(例えば、ペンジ ル、フェネチル、ジフェニルメチル、ユーナフチルメチ ル、2ーナウチルメチル、2,2ージウェニルエチル、 1 フェニルプロビル、2 フェニルプロビル、3 フ エニルプロピル。4ーフェニルブチル、5ーフェニルベ ンチルなど)または(6)のハロゲン原子、②アミノ 基。のCi zアルキル基(例えば、メチル、エチル、n ープロピル、iープロピル、iーブチル、nーブチル、 secーブチル、tertーブチル、nーベンチル、nーへキ シルなど) またはOC:-6アルコキシ基(例えば、メト キシ、エトキシ、n プロボキシ、i プロボキシ、n ブトキシ、i ブトキシ、sec ブトキシ、tert ブ トキシなど)で遷換されていてもよいCs-1aアリール基 (例えば、フェニル、2ービフェニル、3ービフェニ ル、4 ビフェニル、1 ナフチル、2 ナフチル、1 ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル、 2-フェナンドリル、3-フェナントリル、4-フェナ ントリルまたは9 フェナントリルなど)を示す場合が 好ましい。

【0022】「環構成へテロ原子として窒素原子2個は たは3個のみを含有する5ないし8員の単環式含量素複 「素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置 換基」としては、例えば、(i)オキツ基、(ii) チオキ ソ基、(iii)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭 素、ヨウ素など)、(iv)置換されていてもよいヒドロキ シ基。(v)置換されていてもよいチオール基、(vi)置換 されていてもよい炭化水素基および(vii)置換されてい てもよい複素環基などがあげられる。「環構成へテロ原 子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ない し8員の単環式含盤素複素環」の「置換されていてもよ いアミノ基」以外の「置換基」としての「置機されてい てもよいヒドロキシ基」または「置換されていてもよい チオール基 | の「置換基 | としては、例えば、上記のR 1およびR2で表される「置換されていてもよい炭化水素 基」の「置換基」などと同様のものなどがあげられ、 好ましくは、例えば、低級アルキル基(例えば、メチ ル、エチル、nープロピル、iープロピル、iーブチ ル、n ブチル、sec ブチル、tert ブチル、n ペ ンチル、n ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、

アリール基(例えば、フェニル、2ービフェニル、3ービフェニル、4ービフェニル、1ーナフチル、2ーナフチル、1ーアントリル、1ーフェナントリル、1ーフェナントリル、4ーフェナントリルまたは9ーフェナントリルなどの0 ϵ -エアリール基など、好ましくはフェニル基)、ホルミル基または低級アルキル基 カルボニル基(例えば、アセチル、プロビオニルなどの0 ϵ -アルキルーカルボニル基など)があげられる。

【0023】「環構成へテロ原子として窒素原子2個ま たは3個のみを含有するうないし8員の単環式含窒素複 素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置 換基」としての「質換されていてもよい炭化水素基」お よび「置換されていてもよい複素環基」としては、上記 のR1およびR2で表される「質換されていてもよい炭化 **水素基 および「遺換されていてもよい複素職基」など** と同様のものなどがあげられる。「環構成へテロ原子と して鍛業原子2個または3個のみを含有する5ないし8 員の単環式含窒素複素環』の「置換されていてもよいア ミノ基 以外の「置換基」としては、例えば、(i)ハロ ゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な ど)、(11) 廃化水泵基。(111) 置換されていてもよいヒ ドロキン基または(iv) 置換されていてもよい複素環基 などがあげられ(該「炭化水素基 としては、上記R1 およびR*で表わざれる「置摘されていてもよい炭化水 素基」の「炭化水素基」と同様のものなどがあげられ る〉、より具体的には、例えば、(i)ハロゲン原子(例 えば、フッ窯、塩素、臭素、ヨウ素など)、(51)低級ア ルキル基(例えば、メチル、エチル、主 プロピル、n プロピル、i ブチル、n ブチル、sec ブチル、t ert ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのCi-sアルキル 基など)、(iii)低級アルキル基(例えば、メチル、 エチル、1ープロピル、nープロピル、1ープチル、n ブチル、sec ブチル、tert ブチル、ペンチル、ヘ キシルなどのC₁₋₄ アルキル基など) またはC₈₋₁₄ アリ ール基(例えば、フェニル、2ービフェニル、3ービフ ェニル、4 ビフェニル、1 ナフチル、2 ナフチ ル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナント りル、2・フェナントリル、3 フェナントリル、4 フェナントリルまたは9ーフェナントリルなど)で置換 されていてもよいビドロキシ基、(iv) Cs-14 アリール基 (例えば、フェエル、2 ピフェエル、3 ピフェニ ル、4ービフェニル、1ーナフチル、2ーナフチル、1 ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル、 2 フェナントリル、3 フェナントリル、4 フェナ ントリルまたは9ーフェナントリルなど)、(v) 5また は6員の複素環基または(m)ハロゲン原了(例えば、フ ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、アミノ基、低級アル キル基(例えば、メチル、エチル、ロープロピル、i・ プロピル、i ブチル、n ブチル、sec ブチル、ter

lーブチル、nーペンチル、nーへキシルなどのCィッア ルキル基など)または低級アルコキシ基(例えば、メト キシ、エトキシ、nープロポキシ、iープロポキシ、n ープトキシ、iープトキシ、seeープトキシ、tertープ トキシなどのC₁₋₈アルコキシ基など)で置機されてい てもよい低級アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネ チル、ジフェニルメチル、1 ナフチルメチル、2 ナ フチルメチル、2、2ージフェニルエチル、1ーフェニ ルプロピル、2ーフェニルプロビル、3ーフェニルプロ ピル、4 フェニルブチル、5 フェニルペンチルなど のC₇₋₁₆アラルキル基など、さらに好ましくはペンジル | 基) などが好ましい例としてあげられる。「環構成へテ ロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5 ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていて もよいアミノ基」以外の「置換基」としてさらに好まし ては、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩 素、臭素。ヨウ素など)。(11)低級アルキル基(例え ば、メチル、エチル、n プロピル、i プロピル、i ープチル、nープチル、secープチル、tertープチル、 nーペンチル、nーヘキシルなどのCileアルキル基な ど)。(iii) 低級アルキル基(例えば、メチル、エチ ル、n プロピル、i プロピル、i ブチル、n ブ チル、sec ブチル、tert ブチル、n ペンチル、n ーヘキシルなどのC₁₋₈アルキル基など)またはC_{8-Ta} アリール基 (例えば、フェニル、2ービフェニル、3ー ピフェニル、4 ビフェニル、1 ナフチル、2 ナフ チル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナン トリル、2ーフェナントリル、3ーフェナントリル、4 一フェナントリルまたは9 フェナントリルなど)で置 換されていてもよいヒドロキシ基、(iv) Galaアリール 蓋(例えば、フェニル、2 ビフェニル、3 ビフェニ ル、4ービフェニル、1ーナフチル、2ーサフチル、1 ーアントリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル、 2 フェナントリル、3 フェナントリル、4 フェナ ントリルまたは9ーフェナントリルなど)または(v) 5 または6員の複素環基などがあげられ、特に、(1)ハロ ゲン原了(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な ど)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n プロピル、i プロピル、i ブチル、n ブチ ル、secープチル、tertープチル、nーペンチル、nー

ペキシルなどのCroプルキル基など)。(iii)低級アル キル基(例えば、メチル、エチル、ロープロビル、主ー プロピル、iーブチル、nーブチル、secーブチル、ter tーブチル。 nーペンチル。 nーヘキシルなどのC1-nア ルキル基など)またはCs--aアリール基(例えば、フェ ニル、2ーピフェニル、3ーピフェニル、4ーピフェニ ル、1 ナフチル、2 ナフチル、1 アントリル、2 ーアントリル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリ ル、3ーフェナントリル、4ーフェナントリルまたは9 フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロ キシ基または(Iv) Cona アリール基(例えば、フェニ ル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニ ル、1ーナフチル、2ーナフチル、1ーアントリル、2 ープントリル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリ ル、3 フェナントリル、4 フェナントリルまたは9 ーフェナントリルなど)などが知ましい。

【0024】また、「環構成へテロ原子として窒素原子 2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含 **窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外** の「置換基」が単環式含窒素複素環の窒素原子に置換す る場合には、特にハロゲン原子(例えば、フッ素、塩 素、臭素、ヨウ素など)、アミノ基、低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、n プロピル、i プロビ ル、1ープチル、nープチル、seeープチル、tertーブ チル。nーペンチル。nーヘキシルなどのCisアルキ ル基など)または低級アルコキシ基(例えば、メトキ シ。エトギシ、ロープロボキシ、エープロボキシ、ロー ブトキシ、iーブトキシ、secーブトキシ、tertーブト キシなどのC...、アルコキシ基など)で置換されていて もよい低級アラルキル基(例えば、ペンジル、フェネチ ル、ジフェニルメチル、1 ナフチルメチル、2 ナフ チルメチル、2,2ージフェニルエチル、1ーフェニル プロピル、2ーフェニルプロピル、3ーフェニルプロピ ル、4 フェニルブチル、5 フェニルペンチルなどの C…。アラルキル基など、さらに好ましてはベンジル 基)などが好ましい例としてあげられる。

【0025】上記化合物 [1]の好ましい例としては、 例えば、式

[423]

〔式中、R®、R®およびR®のうち少なくとも一つがそれぞれ同一または異なって式



(式中、R1 およびR2 はそれぞれ同一または異なっ て」(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)Φハロゲン原 子。②アミノ基または③Ctusアルコキシ基(例えば、 メトキシ、エトキシ、nープロポキシ、iープロポキ シ、n プトキシ、i ブトキシ、sec ブトキシ、ter t ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキ ル基(例えば、メチル、エチル、nープロピル、1ープ ロビル、iーブチル、nーブチル、secーブチル、tert ブチル、ローペンチル、ローヘキシルなど)。(4) のハロゲン原子、のアミノ基、のCireアルギル基(例 えば、メチル、エチル、カープロピル、モープロピル、 i ブチル、n ブチル、sec ブチル、tert ブチ ル、n ペンチル、n へキシルなど) またはOCie アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、nープロ ボキシ、エープロボキシ、ロープトキシ、エープトキ シ、secーブトキシ、tertーブトキシなど)で置換され ていてもよいCa-aシクロアルキル基(例えば、シクロ プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキ シルなど)、(5)**の**ハロゲン原子、**の**アミス基、**の**0 1-6アルキル基(例えば、メチル。エチル。カープロピ ル、iープロビル、iーブチル、nーブチル、secーブ チル、tert ブチル、n ペンチル、n ヘキシルな ど) または**④**C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、 エトキシ、nープロボキシ、iープロボキシ、nープト キシ、i ブトキシ、soc ブトキシ、tort ブトキシ など)で置換されていてもよいCy-16アラルキル基(例 |えば、ベンジル。フェネチル、ジフェニルメチル。 1 ー ナフチルメチル、2一ナフチルメチル、2,2 ジフェ ニルエチル、1ーフェニルプロピル、2ーフェニルプロ ピル、3 フェニルプロピル、4 フェニルブチル、5 ーフェニルペンチルなど)または(6)**0**ハロゲン原 三**子、②アミノ基、③**C₁₋₆アルキル基(例えば、メチー ル、エチル、n プロビル、i プロビル、i ブチ

ル、n ブチル、sec ブチル、tert ブチル、n ペ ンチル、n ーペキシルなど) または@C₁₋₆アルコキシ 基(例えば、メトキシ、エトキシ、nープロボキシ、i ープロボキシ、nープトキシ、iーブトキシ、secーブ トキシ、tert プトキシなど)で置換されていてもよい C₆₋₁。アリール基(例えば、フェニル、2 ピフェニ ル、3ービフェニル、4ービフェニル、1ーナフチル、 2ーナフチル: 1ーアントリル: 2ーアントリル: 1-フェナントリル、2 フェナントリル、3 フェナント リル、4ーフェナントリルまたは9ーフェナントリルな ど〉を示し(但し、R-`およびR2'のいずれか一方がア ミノ基の場合、他方は水素原子またはC1-Eアルギル基 を示す。) 、 D1 およびR1 は互いに結合して隣接する 窒素原子と共にOハロデン原子、Oアミノ基、OCLE アルキル基(例えば、メチル、エチル、nープロピル、 1ープロピル、1ープチル。nープチル。secープチ ル、tert ブチル、n ペンチル、n・ヘキシルなど) または $OC_{1-\epsilon}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エト キシ、nープロポキシ、iープロポキシ、nープトキ シ、i ブトキシ、scc ブトキシ、tort ブトキシな ど)で置換されていてもよい5または6員の複素環基を 形成していてもよい。)で表される基を示し、その他が それぞれ同一または異なって、(1)水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) QC-っアルキル基(例えば、メ チル、エチル、ロープロビル、1 プロビル、1 ブチ ル、nーブチル、secーブチル、tertーブチル、nーペ ンチル: nーペキシルなど) またはOCs-+4アリール基 《例えば、フェニル、2 ピフェニル、3 ピフェニ ル、4ービフェニル、1ーナフチル、2ーナフチル、1 アントリル、2 アントリル、1 ラェナントリル、 2ーフェナントリル、3ーフェナントリル、4ーフェナ ントリルまたは9 フェナントリルなど)で置換されて いてもよいとドロキシ基。(4)C3-14アリール基(例 えば、フェニル、2ーピフェニル、3ーピフェニル、4 ーピフェニル、1ーナフチル、2ーナフチル、1ーアン トリル、2ーアントリル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナントリル、4ーフェナントリ ルまたは9ーフェナントリルなど)または(5)5または6個の複素環基を示し、Xは窒素原子またはメチン基を示す。]で表される化合物などがあげられる。

【0026】上記化合物「II] 中、さらに好ましい異体例としては、(A)Xが窒素原子を示し、 $R^{\mathfrak{g}}$ 、 $R^{\mathfrak{g}}$ および $R^{\mathfrak{g}}$ がそれぞれ同一または異なって式

[化24]

(式中、R¹ およびR² は前記と同意義を示す)で表される基である場合、(B) Xが繁素原子を示し、R²、R² およびR³ のいずれか2つがそれぞれ間一または異なって式

[化25]

(式中、R1'およびR1'は前記と同意義を示す)で表さ れる基を示し、その他が(1)ハロゲン原子、(2)① C-8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n プロ ピル、i プロピル、i ブチル、n ブチル、sec ブチル、tert ブチル、n ペンチル、n ペキシルな E) または \mathbf{O} C₆₋₁₄アリール基(例えば、フェニル、2 ーピフェニル、3ーピフェニル、4ーピフェニル、1ー ナフチル、2 ナブチル、1 アントリル、2 アント リル、1ーフェナントリル、2ーフェナントリル、3ー フェナントリル、4ーフェナントリルまたは9ーフェナ ントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基ま たは(3) C_{9-14} アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3 ビフェニル、4 ビフェニル、1 ナ フチル、2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリ ル、1ーフェナントリル。2ーフェナントリル、3ープ ェナンドリル、4 フェナンドリルまたは9 フェナン トリルなど)を示す場合、または(C) Xがメチン基を 示し、R³が(1)式

[化26]

(式中、R¹ およびR² は前記と同意義を示す)で表さ

れる基、(2) ハロゲン原子、(3) OC ロッアルキル 墓(例えば、メチル、エチル、ロープロピル、エープロ ピル、i ープチル、n ープチル、secープチル、tertー ブチル、nーペンチル。nーヘキシルなど) または**め**C e-- アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、 3ーピフェエル、4ーピフェニル、1ーナフチル、2ー ナフチル、1 アントリル、2 アントリル、1 フェ ナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナントリ ル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルな ど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C₆₋₁。アリール基(例えば、フェニル、2ーピフェニ ル、3ーピフェニル、4ーピフェニル、1ーナフチル、 2ーサフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、1ー フェナントリル、2ープェナントリル、3ーフェナント リル、4 -フェナントリルまたは9 フェナントリルな ど)を示し、R*および目*のいずれか一方が式

【化27】



(式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は簡配と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式

[428]



(式中、E¹ および E² は前記と同意義を示す)で表さ れる基、(2)ハロデン原子、(3) OC1-sアルキル 茎(例えば、メチル、エチル、ロープロピル、エープロ ピル、iープチル、nープチル、secープチル、tertー プチル、n ペシチル、n へキシルなど) または**の**O こ。アリール基(例えば、フェニル、2ーピフェニル、 **ヨービフェニル、4ービフェニル、1ーナフチル、2ー** ナフチル、1 アントリル、2 アントリル、1 フェ ナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナントリ ル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリルな ど)で置換されていてもよいしドロキシ基または(4) Cnoteアリール茎(例えば、フェニル、2ーピフェニ ル、3 ピフェニル、4 ピフェニル、1 ナフチル、 2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、Iー フェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナント リル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリルな ど)を示す場合などがあげられる。

【0027】上記化合物 [1] 中、その他の好ましい具体例としては、例えば、武

[化29]

[式中、RF は(1)ハロゲン原子。(2) OC ... ア ルキル基(例えば、メチル、エチル、ロープロピル、1 ープロピル、iープチル、nープチル、secープチル、L ert ブチル、n ペンチル、n へキシルなど) また はOC3-14アリール基(例えば、フェニル、2ービフェ ニル、3ーピフェニル、4ーピフェニル、1ーナフチ ル、2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、 1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナ ントリル、4 フェナントリルまたは9 フェナントリ ルなど)で遺換されていてもよいヒドロキシ基または (3) $C_{8,14}$ アリール基 (例えば、フェニル、2ービフ ェニル、3 ビフェニル、4 ビフェニル、1 ナフチ ル、2ーナフチル、1ーアントリル、2ーアントリル、 1ーフェナントリル、2ーフェナントリル、3ーフェナ シトリル、4ーフェナントリルまたは9ーフェナントリ ルなど)を示し、R*は(t)のハロゲン原子、のアミノ 基、**③**C₁-ョアルキル基(例えば、メチル、エチル、n ープロピル、1ープロピル、1ープチル、nープチル、 secープチル、lertープチル、nーペンチル、nーへキ シルなど)またはOC」。アルコキシ基(例えば、メト キシ、エトキシ、ロープロポキシ、iープロポキシ、n ーブトキシ、エーブトキシ、secーブトキシ、tertーブ トキシなど)で置換されていてもよいCp-1gアラルキル 悪(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチ ル、1 ナフチルメチル、2 ナフチルメチル、2 , 2ージフェニルエチル、1ーフェニルプロピル、2ーフェ ニルプロピル、3ーフェニルプロピル、4ーフェニルブ チル、5 - フェニルペンチルなど) または(2) 複素環 (例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジ シ、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾー ル、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾー ル、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など(好ま

しくはピリジンなど))で置換された C_{1-6} アルキル基 (例えば、メチル、エチル、n-7ロビル、1-7ロビ ル、1-7チル、n-7チル、secーブチル、tertーブ チル、n-ペンチル、 $n-ペキシルなど)を示し、<math>R^{1}$ 位式

【化30】



(式中、FD および R3 は前記と同意義を示す)を示す 場合などがあげられる。化合物[1]の具体例として は、2,4ピス(フェニルアミノ)-6(3,5ジメチル ピラゾール-1-イル) -1,3,5-1979 2,4-(3,5-ジメチル ピラゾールーーイル) -6-(4-メトキシフェニル) アミノ -2-フェニルビリミジン、2-フェニル-6-フェニルアミノ -3-(3-ピコリル) ピリミジン-4(30)-オンまたはこれ らの塩などがあげられる。上記化合物「丁」の製造法に ついて以下に述べる。上記化合物「丁」は、塩またはエ ステルを形成していてもよく、自体公知の方法、例え ば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエチ a. 73卷、2981頁(1951年)(J. Am. Chem. Soc., 73, 2981 (1951) 、米国特許第4261892 号(USP-4261892)。ジャーナル オブ ベスティサイド サイエンス、13巻、13頁(1990年)(J. Post icide Sci.. 13、13 (1990))、「ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンド 「ザ ピリ ミジンズ」162~215頁、227~363頁 インターサイエン ス パブリシャーズ 1962年発行」、特開平9-227533号 公報等に記載の方法またはそれらに準じた方法などによ り製造できる。

【0028】また、化合物「11の好ましい例として上進した化合物[II]またはその塩ならびに下記の化合物 [II]も上記の自体公知の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できるが、具体的には、以下のスキーム1に示した方法などにより製造することができる。 【化31】

スキーム1

$$(R^{3}=R^{4})$$

$$(V)$$

$$(R^{3}=R^{4})$$

$$(V)$$

$$(V)$$

$$(V)$$

$$(R^{4}=R^{5})$$

$$(R^{5}=NHNH_{2})$$

「スキーム1中、L!ないしじは脱離蓋、他の各記号は前記と同意義を示す)L!ないしじで示される「脱離基」としては、それぞれ同一または異なって、ハロゲン原子、特に塩素または臭素があげられる。また、下記スキーム2で示される一般式で表された化合物(VIII)も自体公知の方法例えば「ザーケミストリーーオブーへテロサイクリックーコンパウンドー「ザーピリミジンズ」スキーム2

162~215頁、227~265頁、350~375頁 インターザイエンスパブリシャーズ 1962年発行。等に記載の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できるが、具体的には、以下のスキーム2に示した方法などにより製造することができる。

[4632]

(式中、LおよびYはそれぞれ脱離茎、他の各記号は前記と同意義を示す)Lで表わざれる脱離茎としては、例えば、ハロゲン原子、特に塩素または臭素があげられ、Yで表わざれる脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素またはヨウ素など)、(2)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいでは、アルギルスルホニルオキシ 集(例えば、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、(3)1ないし4個の C_{1-6} アルキルまたはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-16} アリールスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、グラートルエンスルホニルオキシ、ベンボーム中に示す化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(エ)

の塩と同様のものなどがあげられる。

び (VIII)は、公知の手段、例えば溶媒抽出、液性 変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどに よって単維精製することができる。また、化合物 (I)、(II)、(IT) および (VIII) の原 料化合物またほその塩は、新記と同様の公知の手段など によって単離精製することができるが、単離することな くそのまま反応混合物として次の工程の原料として供き れてもよい。化合物(I) またはその塩は、CHO細胞発 肌のヒトアデノシンムラ受容体に対して強力な拮抗作用 を有することが確認されており、アデノシンムラ受容体 の活性化の結果として生じるアデニル酸シクラーゼの阻 害および肥満細胞の脱類粒などを抑制するものである。 すなわち、肥満細胞からの炎症性メディエーターの放出

【0029】化合物(I)、(II)。(II')およ

の阻害およびcAM (サイクリックアデノシンモノフォスフェート) 濃度の上昇を惹起し、例えば虚血等によって生じる細胞死を抑制し、虚血性疾患を含む脳および心臓の保護剤などとして使用することができる。上記化合物[1]が塩を形成し、それを含有してなるアデノシンA3括抗剤が医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

【0030】化合物「1〕の塩として具体的には、例え 長無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有 機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などがあ げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カル シウム塩、マダネシウム塩、パリウム塩などのアルカリ 十類金属塩; アルミニウム塩。アンモニウム塩などがあ げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば トリメチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、ビコ リン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエ タノールアミン、ジシクロペキシルアミン、N, N-ジベ ンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。無機 酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素 酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩があげられる。有機 酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリ フルオロ酢酸、アマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン 一酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン 酸。ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などと の塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例と しては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどと の塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例として は、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が あげられる。例えば、化合物し工士内に酸性官能基を有 する場合にはアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、 カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カル シウム塩、マグネシウム塩、パリウム塩など)などの無 機塩、アンモニウム塩など、また、含窒素複素環化合物 内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リ ン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マ レイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン 酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩 などの有機塩があげられる。化合物しし」は、毒性が低 く、安全である。従って、本発明の化合物を含むアデノ シンA3括抗剤はその優れたアデノシンA3括抗作用に 基づき、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスタ ー、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトな ど)に対する虚血性疾患(例えば、脳梗塞、心筋梗塞な ど)を含む脳および心臓の安全な保護剤として有用であ り、また、炎症もしくはアレルギー性疾患(例えば、皮 膚炎(アトビー性皮膚炎など)、乾癬、喘息、蕁麻疹 (慢性蕁麻疹など)、気管支炎、喀痰、鼻炎(アレルギ 一性鼻炎など)、炎症性腸疾患、リューマチ関節炎な ど)などの安全な予防、治療薬としても有用である。ま た、本発明の化合物を含むアデノシンA3括抗剤は、自体公知の手段に従って製剤化することができ、化合物そのままあるいは薬理学的に許容される担体を、製剤化工程において適宜、適量混合することにより医薬組成物、例えば鉄剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カブセル剤(ソフトカブセルを含む)、液剤、注射剤、体剤、維放剤などとして、経口的または非経口的(例えば、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【0031】本発明のアデノシンA3拮抗剤中、化合物 の含有量は、剤全体の0.1~100重量%である。投与量は 対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによっても異 なるが、例えば脳卒中もしくは脳梗塞などの虚血性疾患 治療剤として、成人(60%) 患者に対して経口投与する場 合、1日当たり、有効成分として約0.1~1000mg、好まし くは約1~500mg、さらに算ましくは約10~300mgであ り、1日1~数回に分けて投与することができる。本発明 の拮抗剤の製造に用いられる薬理学的に許容される相体 としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機 担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤。 滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解 補助剤、懸潤化剤、等張化剤、減衝剤、無痛化剤などが あげられる。また必要に応じて。防腐剤、抗酸化剤、着 色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いるこ ともできる。賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マ ンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロー は、軽質無水ケイ酸などがあげられる。滑沢剤として は、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ガ ルシウム、タルク、コロイドシリカなどがあげられる。 結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マン ニトール、デキストリン、ヒドロキシプロビルセルロー ス、ヒドロキシブロビルメチルセルロース、ポリビニル ピロリドン、デンフン、ショ糖、ゼラチン、メチルセル ロース、ガルボキシメチルセルロースナトリウムなどが **あげられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボ** キシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカ ルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシ メチルスターチナトリウム、Lーヒドロキシプロビルセル ロースなどがあげられる。溶剤としては、例えば注射用 水、エタノール、プロゼレングリゴール、マクロゴー ル、ゴマ油。トウモロコシ油などがあげられる。

【0032】溶解補助剤としては、例えばホリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ペンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどがあげられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエダノールアミン、ラウリル抗酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ペンザルコニウム、塩化ペンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤:例えば

ポリビニルアルコール、ボリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシオールセルロースなどの観水性高分子などがあげられる。等限化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどがあげられる。緩衝剤としては、例えばペンジルでルコールなどがあげられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などがあげられる。抗酸化剤としては、例えば一切があげられる。抗酸化剤としては、例えば一切があげられる。抗酸化剤としては、例えば一切があげられる。抗酸化剤としては、例えば一切があげられる。抗酸化剤としては、例えば一切があげられる。抗酸化剤としては、例えば一切があげられる。

100331

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、 実施例および試験例によって詳しく説明されるが、これ らの例は単なる実施であって、本発明を限定するもので はなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させ てもよい。以下に記載の%は特記しない限り重量パーセ ントを意味する。その他の本文中で用いられている略号 は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet) d : グブレット (doublet) t : トリプレット (triplet) q : クァルテット (quartet) n : マルチプレット (multiplet)

br : プロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Ⅱz : ヘルツ (Hertz)

DMSO-d₃ : 重ジメチルスルホキシド *H-NMR : プロトン核磁気共鳴

cDNA : コンプレメンタリーデオキシリボ核酸

DNA : デオキシリボ核酸

EDTA : エチレンジアミン四酢酸

PBS : リン酸緩衝液 BSA : ウシ血清アルブミン

PMSF : フッ化フェニルメチルスルホニル

IIISS : ハンクス溶液

[0034]

【実施例】以下の参考例1ないし53の化合物は、自体公知の方法、例えば、ジャーナルオブ アメリカン ケミカル ソサイエティ、73巻、2981頁(1951)、米国特年)(J. Am. Chem. Soc., 73, 2981(1951))、米国特計第4261892号(USP-4261892)、ジャーナル オブ ペスティサイド サイエンス、13巻、13頁(19

90年)(J. Pesticide Sci.、13, 13 (1990))、「ザケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンド 「ザ ビリミジンズ:162~215頁、227~263頁 インターサイエンス パブリシャーズ 1%2年発行」、特開平9~22733号公報等に記載の方法またはそれらに準じた方法などにより合成された。

[0035]参考例1

2ークロロー4ーエチルアミノー6ーフェニルアミノー1、3、5ートリアジン

融点:210-211で

参考例2

2-クロロー4-イソプロビルアミノー6-フェニルア ミノー1.3, 5-トリアジン

融点:115-117℃

物者例3

2-クロロー4-シクロプロビルアミノー6-フェニル アミノー1.3、5-トリアジン

融点:190 191℃

参考例4

2-(tert-プチルアミノ)-4-クロロー6-フェニルアミノー1, 3, 5-トリアジン

融点:144 145℃

参考例日

2-クロロー4-シクロペキシルアミノー6-フェニル アミノー1、3、5-トリアジン

融点:201 202℃

参考例6

2. $4 - \forall x (\forall x = h ? \exists J) - 6 - 2 \Box \Box - 1$.

3、5 トリアジン

融点:201 202℃

【0036】参考例7

2-タロロー4-(4-メトキシフェニル) アミノー6 ーフェニルアミノー1、8、5-トリアジン

融点:168 172℃

参考例8

2. 4ービス((4ーメトキシフェニル)アミノ)ー6 クロロ 1, 3, 5 トリアジン

融点:205-208℃

参考图9

2ーペンジルアミノー4ークロロー6ーウェニルアミノー1、3、5ートリアジン

融点:178 180℃

参考例10

2-クロロー4ージエチルアミノー6ーフェニルアミノ1,3,5 トリアジン

前点:97-100℃

参考例11

2-クロロー4-フェニルアミノー6-ビペリジノー 1,3,5 トリアジン

融点:137 139℃

参考例12

2-クロロー4-モルホリノー6-フェニルアミノー 1、3、5-トリアジン

融点:197-200℃

関題は、197 - 200

参考例13

2-**ヒドラ**ジノー4ーメチルアミノー6ーフェニルアミ ブー1、3、5 トリアジン

融点: 169-166℃

参考例14

2 ヒドラジノ・4・イソプロビルアミノ 6・フェニ ルアミノー1、3、5ートリアジン

融点:83-85℃

[0037]参考例15

2-(tert-ブチルアミノ)-4-ヒドラジノー6 - フェニルアミノ 1,3,5 トリアジン

離点:94-97℃

塞君刚16

2 シクロペキシルアミノ 4 モドラジノ 6 フェ ニルアミノー1, 3,5ートリアジン

融卢:154-158℃

参考例17

2.4 ビス(フェニルアミノ) 6 ヒドラジノ

1.3,5 トリアジン

融点:189-193℃

参考例18

2 ベンジルアミノ 4 ヒドラジノ 6 フェニルア ミノー1, 3, 5ートリアジン

融点: 128-130℃

参考例19

2,4 ビス(フェニルアミノ) 6 メチルアミノ

1,3,5 トリアジン

職点:171-173℃

[0038]参考例20

1.3、5ートリアジン

*H-NMB (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 3.36 (2H, q, J=7.2Hz), 6.88-7.08 (3H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.74-7.86 (4H, m), 8.95 (1H, br s), 9.07 (1H, br s)

参考例21

2, 4ービス (フェニルアミノ) -6-シクロヘキシル アミノ 1, 3, 5 トリアジン

融点:198-201℃

参考例22

2 ベンジルアミノー4, 6 ビス(フェニルアミノ) -1,3,5-トリアジン

 7 H-NMR (DMSO-d₅) & : 4.55 (2H, d, J=6.2Hz), 6.87-7.01 (2H, m), 7.14-7.31 (5H, m), 7.31-7.44 (4H, m), 7.58-7.89 (5H, m), 9.05 (1H, br s), 9.09 (1H, br s)

参考例23

2, 4-ピス (フェニルアミノ) -6-(1-イミダゾ リル) -1, 3, 3-トリアジン

融点:268-271℃

参考图24

2. $4 - \forall x (7x = \mu x \in J) - 6 - (1 - \forall 9 \forall 9)$

ル) 1,3.5 トリアジン

融点:185-187℃

参考例25

2-(3,5-ジメチルピラゾール-1 イル) 4 メチルアミノー6ーフェニルアミノー1,3,5ートリ アジン

融点:187-190℃

[0039] 参考例26

2 (3,5 ジメチルピラゾール 1 イル) 4 エチルアミノー6ーフェニルアミノー1,3,5ートリ アジン

融点:149 152℃

参考例37

2ーシクロプロビルアミノー4ー(3,5ージメチルピラゾールー1ーイル)ー6ーフェニルアミノー1,3,5 トリアジン

融点:186 189℃

参考例28

2-(3,5-ジメチルピラゾールー1ーイル)-4-イソプロビルアミノ 6 フェニルアミノ 1,3,5 ートリアジン

融点:196-199で

参考例29

2 (tert ブチルアミノ) 4 (3,5 ジメチル ビラゾール 1 4ル) 6 フェニルアミノ 1,

3、5ートリアジン

融点:198-200℃

参考例3 Q

2ーシクロへキシルアミノー4ー(3,5ージメチルピラゾールー1ーイル)ー6ーフェニルアミノー1、3、5 トリアジン

融点:224-226℃

【0040】参考例31

2, 4ービス (フェニルアミノ) ー6ー (3, 5ージメ チルビラゾールー1ーイル》 ー1, 3, 5ートリアジン

融点:238 240℃

参考例32

2-(3.5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-(4 メトキシフェニル)アミノ 6-フェニルアミノ -1,3,5-トリアジン

融点:114 116℃

参考例33

2, 4 ビス((4 メトキシフェニル) アミノ) 6 (3, 5 ジメチルセラゾール 1 イル) 1. 3. ラートリアジン

融点:194-197℃

参考例34

2-ベンジルアミノー4-(3, 5-ジメチルピラゾールー1-イル)-6-フェニルアミノー1, 3, 5-トリアジン

動点: 154 156℃

参考例35

【 b o 4 1 】 2 - ジエチルアミノ-4 - (3,5 - ジメ チルビラゾール - 1 - イル) 6 - フェニルアミノ 1.3,5 - トリアジン

融点: 144-146℃

参考例36

2-(3,5-ジメチルビラゾール-1-4ル)-4- モルホリノ 6 フェニルアミノ 1,3,5 トリア ジン

融点:222-224℃

参考例37

2. $4 - \forall \lambda (7 \pm 2 \mu r \in I) - 6 - (1 - 4 \mu r \cup I) - 1$, 3. $6 - 4 \mu r \cup I$

融点:163-166℃

参考例38

2.4 ビス(ブェニルアミノ) 6 (2 インダゾ リル)-1,3,5ートリアジン

融点:196-199℃

参考例39

2-ヒドラジノー4、6-ジラェニルー1、3、5-トリアジン

龍点: 188 189℃

[0042] 参考例40

4 クロロ 2 フェニル 6 (フェニルアミノ) ビ サミジン

副点:137-138℃

参考例41

4-200-6-(3,5-i)メチルピラゾールー1-4ル)-2-2ェニルビりミジン

融点:147 148℃

参考例42

2, 4 ビス (ベンジルアミノ) 6 クロロピリミジン

融点:133-134℃

参考例43

イーシクロヘキシルアミノー6ーヒドラジノー2ーフェ ニルビリミジン

融点:128 129℃

参考例44

4ーシクロヘキシルアミノー2ーフェニルー6ー(フェニルアミノ)ピリミジン

融点:139-140℃

参考例45

2-フェニルー4、 6-ビス(フェニルアミノ)ビリ ミジン

融点:190-191℃

参考例46

4 ベンジルアミノ 2 フェニル 6 (フェニルア ミノ) ピリミジン

融点:120-121℃

【0043】参寿例47

4-(3.5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-フェニル-6 (フェニルアミノ) ビリミジン

融点:177-180℃

参考例48

4 (3,5 ジメチルピラゾール・1 イル) 6 (4-メトキシフェニル) アミノー2ーフェニルビリミジン

融点:159-160℃

参考例49

2.4.6 トリス (フェニルアミノ) ピリミジシ 融点:206-208℃

参考例50

4 ヒドラジノ 2 フェニル 6 (フェニルオキシ) ビリミジン 2塩酸塩

融点: 170-174で

参考例51

2 フェニル 4 フェニルアミノ 6 (フェニルオ キシ) ピリミジン

融点:107-108℃

容者例52

4 シクロヘキシルアミノ・2 フェニル・6 (フェ ニルオキシ) ピリミジン塩酸塩

融点:138-142℃

参考例53

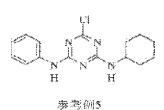
2-フェニルー6-フェニルアミノー3-(3-ピコリル) ピリミジン 4(3H) オン

融点:168-170℃

得られた参考例1~53の化合物の化学構造式を以下に 示す。

【000d4】

[4233]



参考例4

容考例g

【化34】

参考例11

参考例15

多考例16

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

参考例20

[4235]

[0045]

李考的30

[化36]

参考例25

影響例·m

[10046] [化37]

参考例35

都增例42

游考例43

容寿例44

赛考例45

参考例46

泰考例47

寧考例48

参考9150

[化38]

[0047]

参考例51

参考例42

参考例53

実施例1

(1)	参者例化合物 2 1	50	m z
(2)	ラクトース	3.4	m 🗵
(3)	トウモロコシ濃粒	10.	6 mg
(4)	トウモロコシ澱粉(めり状)	ō	m g
(5)	ステアリン酸マグネシウム	0,4	m g
(6)	カルボキシメチルセルロースカルシウム	2:0	mg
	E T	120	mg.

上記(1)~(6)を混合し、錠剤機により打錠し、錠 実施例2

(1)	参考例化合物 2 1
(:2)	微粉末セルロース
(3)	ラクトース
(4)	ステアリン酸マグネシウム

上記(1) \sim (4)を混合し、ゼラチンカプセルに充填 実施例3

- (1) 参考例化合物21
- (2)トウモロコシ油

上記(1)および(2)を混合し、ソフトカプセルに充 **博し、ソフトカブセル剤を得た。**

【0048】 実験例

以下に記載の遺伝子操作法は、成書(マニアティス(Ma niatis)ら、モレキュラー・クローニング、コールドス プリング バーバー ラボラトリー (ColdSpringHarbor L aboratory)、1989年)に記載されている方法もしくは 試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従っ

剤を得た。

	5 O	$m \approx$
	30	mg
	3 7	$m \not \equiv$
	3	m g
<u>:</u>	120	m g
L.	カプセル剤を行	訳之。

	5.0	m g
	100	mЗ
īi (150	m g
art.		

力。

ヒトアデプシンA3レセプターのクローニング ヒト脳cDNAから自体公知のPCR法でアデノシンA 3レセプター遺伝子のクローニングを行った。logの脳 cDNA(東洋紡,QUICK-Clone cDNA)を鋳型とし、サル バトーレ (Salvatore) らが報告 (プロシーディンダス オブ ザ ナショナルアカデミー オブ サイエンシーズ オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ、90

巻、10365頁(1993年)(Proc., Natl., Acad., Sci., U.S.A., 90, 10365 (1993)))しているアデノシンA3 レセプター遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマー セット 5'-CGCCTCTAGACAAGATGCC CAACAACAGCACTGC-3' & 5'-CGG GGTCGACACTACTCAGAATTCTTCT CAATGC 3'を各50pmolずつ添加し、TaKaRa LA PCR KIU Ver.2(室酒造)を使用して、PCR反応をDN ムサーマルサイクラー480(パーキンエルマー)にて行 った(反応条件:95℃で1分開、66℃で1分開、75℃で2 分間を35サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル 電気泳動し、1. OkbのDNA断片を回収した後、Br iginal TA Cloninas Kit (フナコシ)を用いて、アデノ シンA3レセプター遺伝子をクローニングした。次に、 得られたプラスミドを制限酵素Xbal(宝酒造)で消 化した後。T4 DNAボリメラーゼ(宝酒造)処理に より末端平滑化し、さらに、Sall(室酒造)で消化 することでアデノシンA3レセプター遺伝子の断片を得 2

【0049】ヒトアデノシンA3レセプター発現用プラスミドの作製

特開平5 076385号公報に記載のマウスミエロー マFIB1 H01/×63(IFO審託番号:502 57; FFRMBP寄託番号: 3141) より得られた pTB1411に由来するSRaプロモーターをBg1 III (実酒造)で消化して平滑化した後、EcoRI (宝酒造)で消化したwCIベクダー(プロメガ)に D NA Ligation kit(宝酒造)で連結して、pCI-SRa を作製した。次に、このpCI SRaをClaI(室 酒造)で消化後、T4 DNAボリメラーゼ(宝酒造) 処理により末端平滑化した。その一方で、pGFP C 1 (東洋紡)をBsu36 I (第一化学薬品)で消化し た後、T4 DNAボリメラーゼ (宝酒造) 処理により 末端平滑化した1.63kbのDNA断片を得、両者を DNA Ligation kit (宝酒造)で連結し、大腸菌JM10 9のコンピテントセル(宝酒造)を形質転換することで プラスミドpMSRα neoを得た。次に、pMSR α neoをEcoRI (室酒造) で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑 化し、さらに、SalI(宝酒道)で消化して得られた ろ、4kbのDNA断片と前述のアデノシンA3レゼプ ター遺伝子の断片を混合し、DNA Ligation kit (宝酒 造)で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造)を形質転換することでプラスミドゥA3SR αを得た。

ヒトアデノシンΛ3レセプター発現用プラスミドのCHΟ(dhfr) 細胞への導入と発現

10% ウシ胎児血清(ライフテックオリエンタル)を含むハムF12培地(日本製薬)でティッシュカルチャーフラスコ750ml(ベクトンディキンソン)で生育させたCIL

〇 (dhfr-) 細胞を0.5g/Lトリプシン-0.2g/LED TA(ライフテックオリエンタル)で副がした後。細胞を PBS(ライフテックオリエンタル)で洗浄して遠心 (1000rpm,5分)し、PBSで懸潤した。次に、ジーンパ ルサー(バイオラッド社)を用いて、下記の条件に従っ て、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップの キュペットに8×10[®]紅胞と10_{Mg}のヒトアデノシン A3レセプター発現用プラスミドpA3SRαを加え。 電圧0.25 kV、キャパシタンス960 μF下でエレ クトロボレーションした。その後、細胞を10% ウシ胎児 血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び 細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフ テックオリエンタル)を500点が回になるように加えた 10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、10 「細胞」「虱となるように希釈して%ウェルプレート(ベ クトンディキンソントに播種して、ジェネティシン耐性 株を得た、次に、得られたジェネティシン耐性株を24ウ エルブレート(ペクトンディキンソン)て培養した後、 耐性株の中からアデノシンA3レセプター発現細胞を選 択した。即ち、50pMのデミI-AB-MECA(アマー シャム)をリガンドとして髭加したアッセイバッファー I (0.1% BSA, 0.25m) PMSF, 1 ag/ml ペプスタチンと 20月8/11日イベプチンを含有したIBSS(和光純薬))中 で1時間反応を行い、アッセイバッファー I で洗浄後、 テカウンターで放射活性を測定することで、リガンドが 特異的に結合した細胞、A3AR/CHO株を選択し 7.

このようにして得られたA3AR/CHO株を10%ウシ 胎児血清を含むハムF12 培地で2日間培養した後、0.0 2% EDTA含有PBSで剥がし、遠心分離で細胞を回収 し、アッセイバッファーII(50 mM トリスー塩酸(pH 7.5) , 1mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム , 0.25mM PM SF. 1μg/ml ペプスタチン、20μg/mlロイペプチ ン)に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー(モデルPT 3000, KINEMATICA AG) (TC2000 Orpmで20秒間を3回処理することで細胞を破砕した。細 胞破砕後、2000 rpmで10分間遠心分離して、膜画分を含 む上清を得た。その上清を超遠心機(モデル18-70M、ロ ーター7011, ベックマン) 30000rpmで1時間遠心分離し て、模画分を含む沈殿物を得た。次に、沈殿物を2mit/ ml アデノシンデアミナーゼ (ペーリンガーマンハイ ム)を含むアッセイバッフォー』【に懸濁して、30℃で 30分間処理した後、再度、上記と同様にして遠心分離し 膜画分を含む沈殿物を得た。

【0051】参考例化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに100点8/mlの膜画分と各濃度の参考例化合物を含んだアッセイバッファー1 [にリガンドである [*11] NECA (アマーシャム)を10n

Mになるように添加し、窒温で1時間反応した。次に、 セルハーベスター(バッカード)を使用して反応液をデ 過することで膜画分をユニフィルターGF/C(パッカー ド) に移し、治却した50mM Tris バッファー (pH7.5) で3回流浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ 0(パッカード)をフィルターに加え、トップカウンター (パッカード)で放射活性を計測し。[*II] NEC Aの膜面分への結合量を50%にまで減少させるのに必要 な化合物の濃度(ICsa)をPRISM2.01(グラ フパッド ソフトウェア)にて算出した。

【0052】アデノシンA3受容体拮抗作用における化 合物のICaa値を「表1]に示す。

[表1]

参考例化合物番号	I C _{#0} (n M)
6	15.0
E ory	73.5
21	
21	0.7
47	285. 9
51	21.0
53	73.1

この結果より、本発明の化合物 | I | は、優れたアデノ

配列:

CGCCTCTAGA CAAGATGCCC AACAACAGCA CTGC

配列番号 (SEQ ID NO):2 配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 34

配列の型 (SEQUENCE TYPE) ; nucleic acid

質の数(STRANDEDNESS): single

配列:

COGGUTCGAC ACTACTCAGA ATTCTTCTCA AIGC

[0054]

【発明の効果】本発明の化合物[I]は、アデノシンA 3受容体に対して強力な拮抗作用などを有し、例えば、

シンA3受容体拮抗作用を有することがわかる。

[0053]

【配列表】

配列番号 (SEO ID NO): 1

配列の長さ(SEQUENCE LENGTH): 34

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : mocleic acid

鎖勿数 (STRANDEDVESS) : single

トポロジー(TOPODOX): linear

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : other mucleic acid (s

ynthetic DNA)

34

トポロジー(TOPOLOGY): Hawar

配列の種類 (MOLECULE TYPE) ; other nucleic acid (s ynthetic DNA)

虚血性疾患に対する脳および心臓の保護剤などとして有 用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	FI	
A 6 1 K 31/00	629	A,6 1 K 31/00	629
31/505		31/505	
31/53		31/53	
// CO7D 251/18		C 0 7 D 251/18	Z
251/50		251/50	D
251/70		251/70	12
403/04	209	403/04	209
	231		231
	233		233